

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Mainz
(Prof. Dr. Dr. h. c. K. Schürmann)

**Die Veränderungen des Extracellulär-raumes sowie der extra-
und intracellulären Ionenkonzentration beim Hirnödem nach
Wasserintoxikation**

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von
Dieter Schönhals
aus Gießen

Mainz 1972

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Mainz

(Prof. Dr. Dr. h.c. K. Schürmann)

DIE VERÄNDERUNGEN DES EXTRACELLULÄRRAUMES SOWIE DER EXTRA-
UND INTRACELLULÄREN IONENKONZENTRATION BEIM HIRNÖDEM NACH
WASSERINTOXIKATION

i
I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg - Universität zu Mainz

vorgelegt von
Dieter Schönhals
aus Giessen

Mainz 1972

Fachbereichs-Dekan: Prof. Dr. H. LANGENDORF

Referent: Prof Dr. H.J. REULEN

Koreferent: Prof. Dr. Dr. h.c. K. SCHÜRMANN



INHALTSVERZEICHNIS

Seite	
1	Einleitung
2	Methodik der Untersuchung
3	1. Erzeugung des Ödems
4	2. Versuchsanordnung
5	3. Versuchsergebnisse
6	4. Diskussion
7	5. Zusammenfassung
8	6. Literaturverzeichnis
9	7. Anhang
10	8. Tabellen
11	9. Abbildungen
12	10. Glossar
13	11. Bibliographie
14	12. Index
15	13. Literaturverzeichnis
16	14. Anhang
17	15. Tabellen
18	16. Abbildungen
19	17. Glossar
20	18. Bibliographie
21	19. Index
22	20. Literaturverzeichnis
23	21. Anhang
24	22. Tabellen
25	23. Abbildungen
26	24. Glossar
27	25. Bibliographie
28	26. Index
29	27. Literaturverzeichnis
30	28. Anhang
31	29. Tabellen
32	30. Abbildungen
33	31. Glossar
34	32. Bibliographie
35	33. Index
36	34. Literaturverzeichnis
37	35. Anhang
38	36. Tabellen
39	37. Abbildungen
40	38. Glossar
41	39. Bibliographie
42	40. Index
43	41. Literaturverzeichnis
44	42. Anhang
45	43. Tabellen
46	44. Abbildungen
47	45. Glossar
48	46. Bibliographie
49	47. Index
50	48. Literaturverzeichnis
51	49. Anhang
52	50. Tabellen
53	51. Abbildungen
54	52. Glossar
55	53. Bibliographie
56	54. Index
57	55. Literaturverzeichnis
58	56. Anhang
59	57. Tabellen
60	58. Abbildungen
61	59. Glossar
62	60. Bibliographie
63	61. Index
64	62. Literaturverzeichnis
65	63. Anhang
66	64. Tabellen
67	65. Abbildungen
68	66. Glossar
69	67. Bibliographie
70	68. Index
71	69. Literaturverzeichnis
72	70. Anhang
73	71. Tabellen
74	72. Abbildungen
75	73. Glossar
76	74. Bibliographie
77	75. Index
78	76. Literaturverzeichnis
79	77. Anhang
80	78. Tabellen
81	79. Abbildungen
82	80. Glossar
83	81. Bibliographie
84	82. Index
85	83. Literaturverzeichnis
86	84. Anhang
87	85. Tabellen
88	86. Abbildungen
89	87. Glossar
90	88. Bibliographie
91	89. Index
92	90. Literaturverzeichnis
93	91. Anhang
94	92. Tabellen
95	93. Abbildungen
96	94. Glossar
97	95. Bibliographie
98	96. Index
99	97. Literaturverzeichnis
100	98. Anhang

Meinen Eltern gewidmet

1	Einleitung
2	Methodik der Untersuchung
3	1. Erzeugung des Ödems
4	2. Versuchsanordnung
5	3. Versuchsergebnisse
6	4. Diskussion
7	5. Zusammenfassung
8	6. Literaturverzeichnis
9	7. Anhang
10	8. Tabellen
11	9. Abbildungen
12	10. Glossar
13	11. Bibliographie
14	12. Index
15	13. Literaturverzeichnis
16	14. Anhang
17	15. Tabellen
18	16. Abbildungen
19	17. Glossar
20	18. Bibliographie
21	19. Index
22	20. Literaturverzeichnis
23	21. Anhang
24	22. Tabellen
25	23. Abbildungen
26	24. Glossar
27	25. Bibliographie
28	26. Index
29	27. Literaturverzeichnis
30	28. Anhang
31	29. Tabellen
32	30. Abbildungen
33	31. Glossar
34	32. Bibliographie
35	33. Index
36	34. Literaturverzeichnis
37	35. Anhang
38	36. Tabellen
39	37. Abbildungen
40	38. Glossar
41	39. Bibliographie
42	40. Index
43	41. Literaturverzeichnis
44	42. Anhang
45	43. Tabellen
46	44. Abbildungen
47	45. Glossar
48	46. Bibliographie
49	47. Index
50	48. Literaturverzeichnis
51	49. Anhang
52	50. Tabellen
53	51. Abbildungen
54	52. Glossar
55	53. Bibliographie
56	54. Index
57	55. Literaturverzeichnis
58	56. Anhang
59	57. Tabellen
60	58. Abbildungen
61	59. Glossar
62	60. Bibliographie
63	61. Index
64	62. Literaturverzeichnis
65	63. Anhang
66	64. Tabellen
67	65. Abbildungen
68	66. Glossar
69	67. Bibliographie
70	68. Index
71	69. Literaturverzeichnis
72	70. Anhang
73	71. Tabellen
74	72. Abbildungen
75	73. Glossar
76	74. Bibliographie
77	75. Index
78	76. Literaturverzeichnis
79	77. Anhang
80	78. Tabellen
81	79. Abbildungen
82	80. Glossar
83	81. Bibliographie
84	82. Index
85	83. Literaturverzeichnis
86	84. Anhang
87	85. Tabellen
88	86. Abbildungen
89	87. Glossar
90	88. Bibliographie
91	89. Index
92	90. Literaturverzeichnis
93	91. Anhang
94	92. Tabellen
95	93. Abbildungen
96	94. Glossar
97	95. Bibliographie
98	96. Index
99	97. Literaturverzeichnis
100	98. Anhang

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
<u>Einleitung</u>	1
<u>Methode</u>	3
1. Erzeugung des Ödems	3
2. Versuchsvorbereitung	3
3. Versuchsverlauf	5
4. Bestimmungsmethoden	5
4.1 Na-S ³⁵ -Thiosulfat in Gewebe, Serum und Perfusat	5
4.2 Elektrolyt- und Wassergehalt in Serum, Liquor, Perfusat und Hirngewebe	6
<u>Ergebnisse</u>	7
1. Der Wasser- und Elektrolytgehalt im Gehirn	7
2. Die Elektrolytkonzentration und die Osmolarität in Serum, Liquor und Perfusat	7
3. Die Verteilung des S ³⁵ -Thiosulfat in Serum und Liquor bzw. Perfusat	15
4. Der S ³⁵ -Thiosulfatraum im Hirngewebe	16
5. Die Flüssigkeitsverteilung im Hirngewebe	18
6. Die intracelluläre und extracelluläre Elektrolytverteilung	18
7. Die intracelluläre Ionenkonzentrationen	23
<u>Diskussion</u>	23

EINLEITUNG

Das nach einer Wasserintoxikation auftretende Hirnödem stellt ein experimentelles Modell dar, welches sehr große Ähnlichkeit mit dem aus der Klinik bekannten cerebralen Ödem nach Überwässerung mit hypotonischen Lösungen besitzt. Bei solchen Patienten finden sich als Komplikationen häufig Tremor, verstärkte Sehnenreflexe, Kopfschmerzen, Erbrechen, gelegentlich auch epileptiforme Grand-Mal-Anfälle (27,35). Mit zunehmender Hyperhydrierung kommt es, insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern, zum Coma und schließlich zu Einklemmungserscheinungen am Tentoriumschlitz und am Foramen magnum, zum Atemstillstand und schließlich zum cerebralen Zirkulationsstop.

Es wurde vermutet, daß sich diese Form des Hirnödems durch eine rasche Abnahme der Osmolarität im zirkulierenden Blut bzw. Plasma entwickelt. Als Folge der sich ausbildenden osmotischen Druckdifferenz zwischen Plasma und Extracellulärraum bzw. Intracellulärraum des Gehirns sollte ein Wassereinstrom in das Hirngewebe zum osmotischen Druckausgleich stattfinden (29,35). In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob dieser osmotische Wasserausgleich ausschließlich durch eine passive Wasserdiffusion gemäß der osmotischen Druckverteilung zwischen Serum und Gewebe zu erklären ist oder ob ein komplexerer Vorgang zugrunde liegt. Diese Frage sollte durch die Flüssigkeits- und Elektrolytverteilung im Extra- und Intracellulärraum des Gehirns analysiert werden.

Voraussetzung zur Bestimmung der Flüssigkeits- und Elektrolytverteilung im Gehirn ist die Bestimmung des Extracellulärraumes. In vorausgegangenen Mitteilungen aus

diesem Labor wurde über eine neu entwickelte Methode zur Bestimmung des Extracellulär-
raumes im Gehirn berichtet. Mit dieser Methode wurde beim Hundehirn in
verschiedenen Arealen ein Extracellulärraum zwischen 10 % und 14 % ermittelt.
Diese Werte sind wesentlich höher als früher angenommen wurde. Die unterschied-
lichen Angaben lassen sich durch einen methodischen Fehler erklären, der bei aus-
schließlich intravenöser Verabreichung eines extracellulären Indikators auftritt
(9, 13). Mit dieser Methode konnte bei einem Modell des traumatischen Hirnödems,
welches nach elektronenmikroskopischen Befunden vorwiegend extracellulär lokalisiert
ist, tatsächlich eine signifikante Zunahme des Extracellulär-
raumes in der Hirnrinde und im Mark nachgewiesen werden. Die Kenntnis des Volumens der Flüssigkeits-
verteilungsräume im Gehirn erlaubte eine Analyse der extra- und intracellulären Ionen-
konzentrationen. Eine vergleichbare Analyse sollte in der vorliegenden Arbeit an ei-
nem Modell des vorwiegend intracellulären Ödems durchgeführt werden.

M E T H O D E

Als Versuchstiere dienten erwachsene Bastardhunde beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 6 und 10 Kilogramm.

1. Erzeugung des Ödems

Durch intravenöse Infusion von Aqua destillata (50 ml/kg) wurde ein generalisiertes Hirnödem erzeugt. In Vorversuchen hatte sich gezeigt, daß nach einer stärkeren Wasserintoxikation, d.h. nach Infusion von 75 bzw. 100 ml/kg Körpergewicht, eine ventrikulocistemale Perfusion nicht mehr möglich war. Der intraventriculäre Druck stieg dabei jeweils auf Werte über 50 mmHg an. Die Infusionsgeschwindigkeit richtete sich nach dem Körpergewicht und lag im allgemeinen zwischen 10 und 20 ml/min. Am Ende der Infusion wurde den Tieren Evans-Blau i.v. verabreicht (2 % in 0,9 % NaCl; 1 ml/kg Körpergewicht).

2. Versuchsvorbereitung

Die Tiere wurden mit Pentobarbital (20 - 30 mg/kg KG) narkotisiert, nach endotrachealer Intubation relaxiert (Imbretil^R 0,6 - 1,2 mg) und mit einer STARLING-Pumpe beatmet. Das Beatmungsvolumen wurde so eingestellt, daß die wiederholt gemessenen Blutgasdaten im Bereich der Norm lagen ($p\text{CO}_2$ bei 35 mm Hg). Der arterielle Druck wurde über einen in der A. femoralis liegenden Katheter mittels eines STATHAM-Elementes fortlaufend registriert. Um einen renalen Verlust des Isotops und der infundierten Wassermenge auszuschalten, wurden die Tiere durch Unterbindung beider Nierenstiele funktionell nephrektomiert. Dann wurde die Schädelkalotte mit einem Längsschnitt über der Sagittalnaht freigelegt und der Temporalmuskel auf beiden Seiten abpräpariert. Mit einem Zahnbohrer wurde ein Bohrloch links parietal (0,5 cm neben der Medianlinie und 1,8 cm vor der Protuberantia occipitalis) und ein weiteres Bohrloch links frontal gesetzt. Das Trigonum des linken Seitenventrikels wurde durch das erste Bohrloch mit einem Plastikkatheter (1,5 mm $\emptyset$) punktiert, letzterer mit einer Infusionspumpe verbunden. Als Zeichen der korrekten intraventriculären Lage galt eine atem- und pulssynchrone Pulsation. Der intraventriculäre Druck wurde seiteständig über den Ventrikelskatheter mittels eines STATHAM-Elementes

gemessen. Abb. 1 gibt das typische Verhalten des Ventrikeldruckes während der Wasserinfusion wieder.

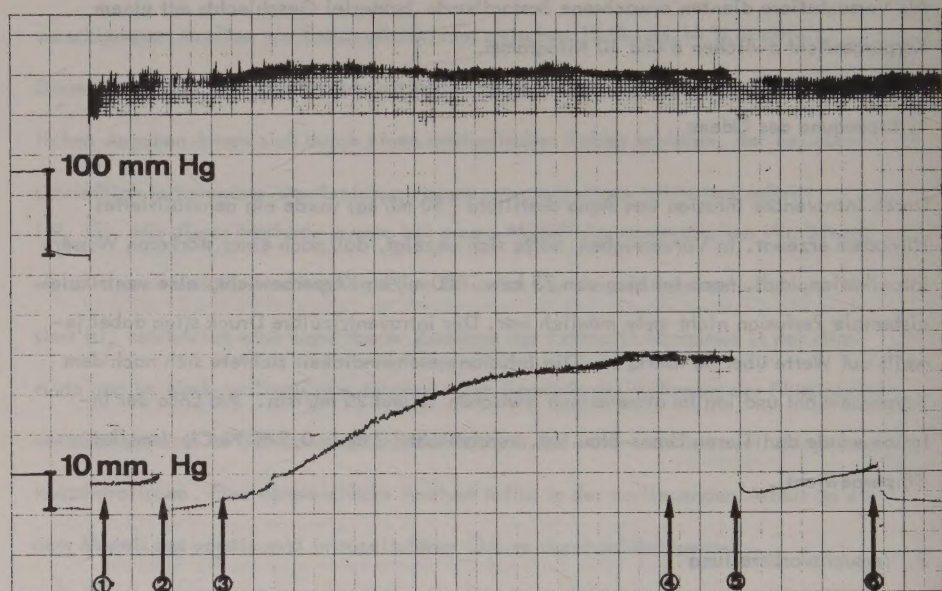


Abb. 1 Die intraventrikulären Druckverhältnisse vor, während und nach der Wasserinfusion, gemessen mit einem STATHAM-Element.

- 1.) Normaldruck des Liquors (p) = 8 mm Hg
 - 2.) p nach Entnahme von 1 ml Liquor zur Elektrolyt- und Osmolaritätsbestimmung = 0 mm Hg
 - 3.) Infusionsbeginn
 - 4.) p nach Infusion = 38 mm Hg
 - 5.) p nach Entnahme von 1 ml Liquor zur Elektrolyt- und Osmolaritätsbestimmung = 5 mm Hg
 - 6.) p nach Eröffnung der Cisterna magna = 0-2 mm Hg
- Die Infusionsmenge betrug in diesem Fall 10 % des Körpergewichtes.

Durch das frontale Bohrloch wurde subarachnoidal ein feiner Katheter (0,8 mm $\varnothing$) eingeführt. Mit einem weiteren Katheter (2,0 mm $\varnothing$) wurde die Cisterna magna drainiert. Zur ventrikulo-cisternalen bzw. subarachnoido-cisternalen Perfusion wurde eine Lösung hergestellt, die in ihrer Elektrolytzusammensetzung dem Hundeliquor entsprach (6). Die Osmolarität des Perfusats wurde so eingestellt, daß sie 10 Milliosmol höher als die Osmolarität

im Blut nach Ende der Wasserinfusion laq. In Vorversuchen hatte sich nämlich gezeigt, daß die Osmolarität im Liquor am Ende der Infusion etwa um diesen Betrag höher als im Serum laq. Die Voraussetzung für eine gleichmäßige Verteilung des Indikators (Na-S^{35} -Thiosulfat, inner labelled) im interstitiellen Raum des Gehirns war die Übereinstimmung der S^{35} -Konzentration im Liquor und im Blutplasma. Unter Zugrundlegung eines mittleren Gesamtkörperverteilungsraumes für Thiosulfat beim Hund von 26,5 % konnte die intravenös zu injizierende Menge an Indikator sowie die identische Konzentration im Perfusat ermittelt werden. Dem Blut und dem Perfusat wurde eine um das vierfach höhere Menge an inaktivem Thiosulfat als Träger zugesetzt. Vor Perfusionsbeginn wurden Nullwerte aus Perfusat, Liquor und Blutserum entnommen.

3. Versuchsverlauf

Nach Ende der Infusion von Aqua destillata (50 ml/kg KG) folgte die ventrikulo-cisternale bzw. subarachnoido-cisternale Perfusion mittels einer Infusionspumpe mit einer Geschwindigkeit von 0,75 ml/min. bzw. 0,375 ml/min. unter Einhaltung eines Perfusionsdruckes von weniger als 20 mm Hg. Mit Beginn der Perfusion wurde eine vorbereitete Menge des Indikators i.v. verabreicht. In regelmäßigen Abständen wurden simultan Proben aus arteriellem Blut und cisternalem Abfluß zur Bestimmung der S^{35} -Aktivität entnommen. Zusätzliche Blutproben dienten der Überwachung der Blutgase (pO_2 , pCO_2 , pH und HCO_3^-). Bei Gruppen von je 6 Tieren wurde nach einer Perfusionsdauer von 180, 300 und 420 Min. rasch das Gehirn freigelegt und aus 5 verschiedenen Gehirnbereichen (Cortex, N. caudatus, Medulla oblongata, Weiße Substanz, Cerebellum) je zwei Gewebeproben zur Doppelbestimmung der S^{35} -Aktivität sowie eine weitere Gewebeprobe für die Bestimmung des Wasser- und Elektrolytgehaltes entnommen, analoge Proben aus der Herzspitze.

4. Bestimmungsmethoden

4.1 Na-S^{35} -Thiosulfat in Gewebe, Serum und Perfusat

Einzelheiten der Bestimmung der S^{35} -Aktivität im Gewebe, Serum und Perfusat können früheren Arbeiten entnommen werden (9,13). Alle Serumwerte wurden auf Serumwasser umgerechnet. Das Volumen des EZR im Hirngewebe läßt sich nach folgender Formel berechnen:

$$\text{EZR} = \frac{\text{Menge an } S^{35} / \text{g Feuchtgewicht Gewebe}}{\text{Menge an } S^{35} / \text{ml (Mittel aus Perfusat und Serumwasser)}} \times 100$$

(Da die S^{35} -Aktivität in Liquor und Serum meist um 5 - 15 % voneinander abweicht und die Berechnung nach der höheren oder niedrigeren Konzentration einen zu tiefen bzw. zu hohen Wert für den EZR liefern würde, wurde im Einzelfall das Mittel aus Perfusat- und Serumkonzentration zur Ermittlung des Verteilungsvolumens gewählt.) Der GIBBS-DONNAN-Faktor ist für Na-Thiosulfat nicht bekannt und wurde deshalb nicht berücksichtigt.

4.2 Elektrolyt- und Wassergehalt in Serum, Liquor, Perfusat und Hirngewebe

Die Natrium- und Kaliumgehalte in Serum, Liquor und Perfusat wurden flammenphotometrisch, der Chloridgehalt titrimetrisch bestimmt. Der Wasseranteil der Gewebeproben wurde durch 48-stündiges Trocknen bis zur Gewichtskonstanz bestimmt. Natrium- und Kaliumgehalt wurden nach Aufschluß des gemörserten Gewebes mit HNO_3 , der Chloridgehalt nach SCRIBNER analysiert (27).

Zur Ermittlung der intracellulären Ionenkonzentration im Hirngewebe wurde zunächst der extracelluläre Anteil des Wasser- und Elektrolytgehaltes errechnet:

$$\text{El}_e \text{ (mval/kg TG)} = \frac{\text{Elektrolytkonzentration des Perfusats}}{1000} \times \text{Vol. EZR}$$

Der intracelluläre Gehalt ergab sich aus der Differenz zum Gesamtelektrolytgehalt:

$$\text{El}_g - \text{El}_e = \text{El}_i \text{ (mval/kg TG)}$$

Die intracelluläre Ionenkonzentration ist dann:

$$c_i = \frac{\text{El}_i \text{ (mval / kg TG)}}{\text{H}_2\text{O (l/kg TG)}} \text{ (mval/l intracelluläre Flüssigkeit)}$$

Für das Herz wurde der extracelluläre Anteil des Elektrolytgehaltes unter Berücksichtigung des DONNAN-Faktors errechnet:

$$EI_e = \frac{\text{Serumkonzentration (mval/l} \times \text{DONNAN-Faktor)}}{1000} \times \text{Vol. EZR (mval/kg TG)}$$

Der DONNAN-Faktor beträgt für Natrium und Kalium 0,96 und für Chlorid 1,04.
Die weitere Berechnung erfolgt wie oben.

ERGEBNISSE

1. Der Wasser- und Elektrolytgehalt im Gehirn

Als Normalwerte für den Wasser- und Elektrolytgehalt im Gehirn wurden frühere, in diesem Labor ermittelte Werte benutzt, die unter vergleichbaren Versuchsbedingungen gewonnen wurden. Nach der Wasserintoxikation ist der Wassergehalt in Cortex, Nucleus caudatus, vor allem jedoch in der Medulla oblongata und in der Weißen Substanz angestiegen. Natrium- und Kaliumgehalt ist in allen Arealen nicht signifikant verändert, der Chloridgehalt hat in Cortex und Nucleus caudatus etwas zugenommen (Tab. 1). Während der 7-stündigen Perfusion verändern sich Wasser- und Elektrolytgehalt im Gehirn nur unwesentlich (Tab. 2 und Abb. 2).

2. Die Elektrolytkonzentration und die Osmolarität in Serum, Liquor und Perfusat

Während der Infusion von Aqua destillata (50 ml/kg TG) fällt die Natrium- und Chloridkonzentration im Serum stark ab und bleibt dann über 7 Stunden unverändert (Abb 3 und 4). Die Kaliumkonzentration im Serum fällt bis Infusionsende nur gering ab und steigt dann von 3,88 mval/l auf 5,4 mval/l progredient an (Abb. 5), was vermutlich über die Hämolyse und den resultierenden Kaliumaustritt aus den Erythrozyten zu erklären ist. Die Serumosmolarität fällt während der Wasserinfusion vom 302 auf 267 Milliosmol ab und steigt dann über die Versuchszeit wieder auf 292 Milliosmol an (Abb. 6). Im Liquor fallen während der Infusion Natrium und Chlorid ab. Während der Perfusion mit konstanter

		Wasser	Natrium	Kalium	Chlorid
CORTEX	Kontrolle	$80,0 \pm 0,3$ (19)	$276,0 \pm 7,8$ (19)	$537,3 \pm 10,3$ (19)	$223,0 \pm 5,0$ (19)
	Wasserintoxikation	$80,8 \pm 0,1$ (18)	$274,1 \pm 2,0$ (18)	$535,5 \pm 7,3$ (18)	$242,9 \pm 3,5$ (18)
NUCLEUS CAUDATUS	Kontrolle	$80,0 \pm 0,3$ (16)	$265,8 \pm 7,0$ (16)	$510,3 \pm 13,0$ (16)	$209,9 \pm 9,8$ (16)
	Wasserintoxikation	$80,8 \pm 0,2$ (18)	$257,5 \pm 2,1$ (18)	$482,1 \pm 9,2$ (18)	$245,3 \pm 2,2$ (18)
MEDULLA OBLONGATA	Kontrolle	$69,7 \pm 0,5$ (19)	$170,2 \pm 5,8$ (19)	$295,5 \pm 8,5$ (19)	$134,1 \pm 4,2$ (19)
	Wasserintoxikation	$71,8 \pm 0,3$ (18)	$174,0 \pm 1,5$ (18)	$289,2 \pm 7,1$ (18)	$139,7 \pm 2,3$ (18)
WEISSE SUBSTANZ	Kontrolle	$67,8 \pm 0,4$ (19)	$166,3 \pm 4,4$ (19)	$267,7 \pm 7,6$ (19)	$138,2 \pm 4,6$ (19)
	Wasserintoxikation	$69,5 \pm 0,3$ (18)	$173,9 \pm 1,2$ (18)	$262,0 \pm 5,7$ (18)	$140,0 \pm 1,8$ (18)
CERE- BELLUM	Kontrolle	$78,8 \pm 0,3$ (19)	$234,3 \pm 7,4$ (19)	$475,5 \pm 16,7$ (19)	$171,5 \pm 7,1$ (19)
	Wasserintoxikation	$79,0 \pm 0,2$ (18)	$229,6 \pm 2,1$ (18)	$461,8 \pm 10,3$ (18)	$154,3 \pm 3,4$ (18)
HERZ	Kontrolle	$77,0 \pm 0,4$ (12)	$153,7 \pm 4,5$ (12)	$411,9 \pm 6,1$ (12)	$146,6 \pm 2,7$ (11)
	Wasserintoxikation	$77,8 \pm 0,3$ (18)	$179,4 \pm 2,0$ (15)	$368,8 \pm 8,0$ (15)	$161,7 \pm 2,9$ (15)

Tabelle 1

Elektrolyt- und Wassergehalt im Gehirn nach Wasserintoxikation. Angegeben sind die Mittel aller Einzelwerte nach 180, 300 und 420 min. Perfusion; $\bar{x} \pm Sx$. Anzahl der Einzelwerte in Klammern. Der Wassergehalt ist als ml/100 g Feuchtgewicht, der Elektrolytgehalt als mÄqu/kg Trockengewicht berechnet. Die statistische Berechnung der Differenz zweier Mittelwerte erfolgte mit Hilfe des t-Testes. Es bedeuten: $x = p < 0,05$, $xx = p < 0,01$, $xxx = p < 0,001$

	180 min	300 min	420 min
CORTEX	Wassergehalt	80,9 + 0,2 (6)	80,7 + 0,2 (6)
	Natrium	272,1 + 4,8 (6)	272,1 + 2,2 (6)
	Kalium	537,0 + 12,2 (6)	531,7 + 14,4 (6)
	Chlorid	238,7 + 6,6 (6)	244,6 + 4,4 (6)
NUCLEUS CAUDATUS	Wassergehalt	80,9 + 0,5 (6)	80,8 + 0,3 (6)
	Natrium	255,0 + 4,1 (6)	261,2 + 3,1 (6)
	Kalium	478,2 + 21,8 (6)	492,3 + 9,8 (6)
	Chlorid	244,5 + 5,0 (6)	245,3 + 4,4 (6)
MEDULLA OBLONGATA	Wassergehalt	72,0 + 0,8 (6)	71,0 + 0,1 (6)
	Natrium	172,5 + 3,1 (6)	173,7 + 1,9 (6)
	Kalium	297,8 + 7,1 (6)	294,8 + 8,5 (6)
	Chlorid	143,3 + 3,9 (6)	139,0 + 2,9 (6)
WEISSE SUBSTANZ	Wassergehalt	69,5 + 0,4 (6)	68,8 + 0,3 (6)
	Natrium	173,3 + 2,2 (6)	176,0 + 1,8 (6)
	Kalium	255,7 + 14,0 (6)	270,2 + 4,5 (6)
	Chlorid	144,0 + 1,8 (6)	138,0 + 3,0 (6)
CEREBELLUM	Wassergehalt	78,5 + 0,5 (6)	79,4 + 0,4 (6)
	Natrium	226,7 + 3,3 (6)	233,3 + 3,4 (6)
	Kalium	450,2 + 22,7 (6)	478,8 + 11,8 (6)
	Chlorid	156,3 + 6,1 (6)	148,6 + 5,3 (6)
HERZ	Wassergehalt	77,5 + 0,6 (6)	78,1 + 0,6 (6)
	Natrium	174,4 + 3,1 (5)	180,5 + 3,8 (5)
	Kalium	362,6 + 15,5 (5)	358,0 + 11,6 (5)
	Chlorid	161,2 + 5,8 (5)	164,2 + 6,4 (5)

Tabelle 2

Elektrolyte und Wassergehalt in Gehirn und Herz bei Tieren mit Wasserintoxikation nach 180, 300 und 420 min. Perfusion. In Klammern die Anzahl der Einzelwerte. Angegeben sind x + Sx; Wassergehalt in ml/100 g-Feuchtgewicht, Elektrolytgehalt in mÄqu/kg Trockengewicht.

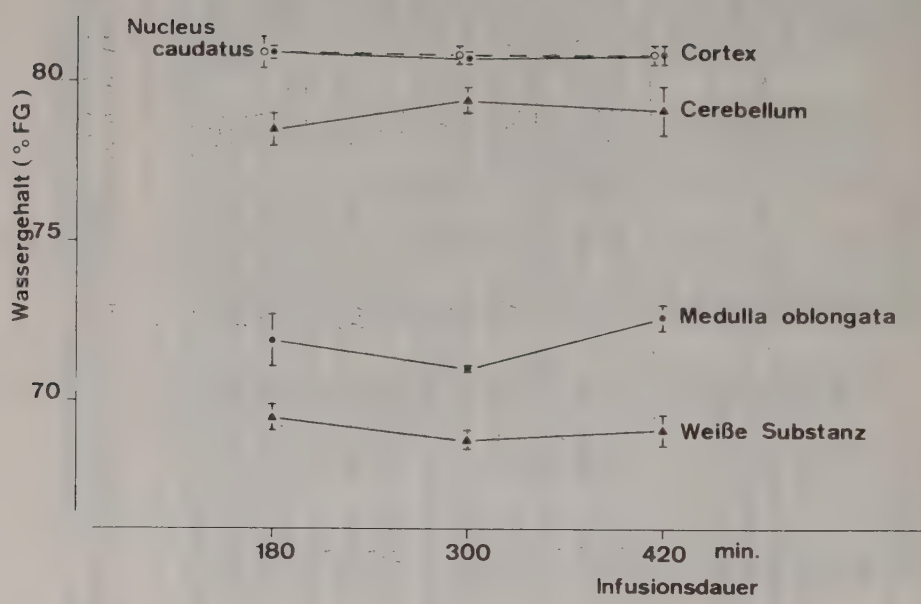


Abb. 2 Der Wassergehalt (ml/100 g Feuchtgewicht) in Cortex, Cerebellum, Medulla oblongata, Nucleus caudatus und Weißer Substanz im Hundehirn nach 180, 300 und 420 min. Perfusion.

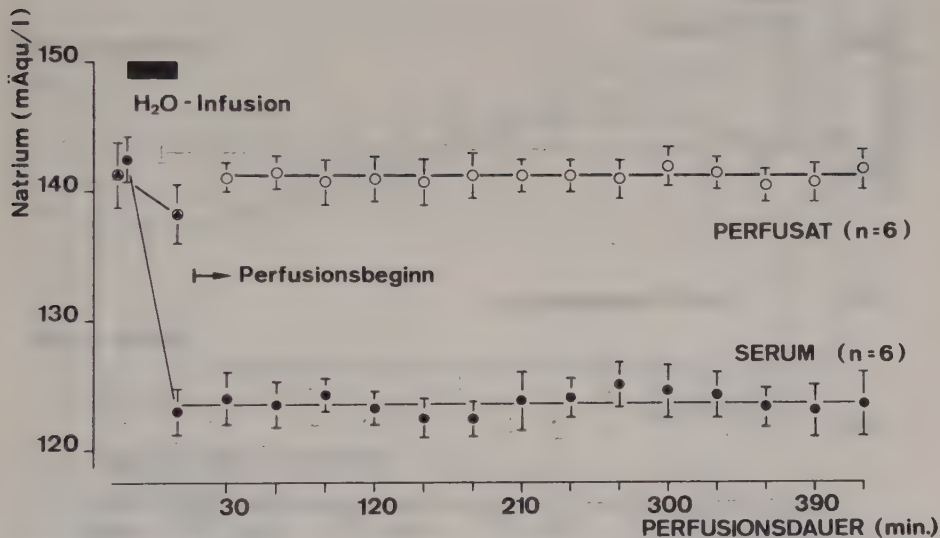


Abb. 3 Veränderung der Natriumkonzentration in Liquor, Serum und Perfusat nach Wasserintoxikation. Die beiden ersten Werte zeigen den Normalwert in Serum und Liquor und den Wert nach Aqua dest.-Infusion. Die offenen Kreise stellen die Natriumkonzentration im Perfusat (cisternaler Abfluß) dar. Bei der Darstellung wurden die 6 Versuche mit einer Perfusionsdauer von 420 Minuten berücksichtigt.

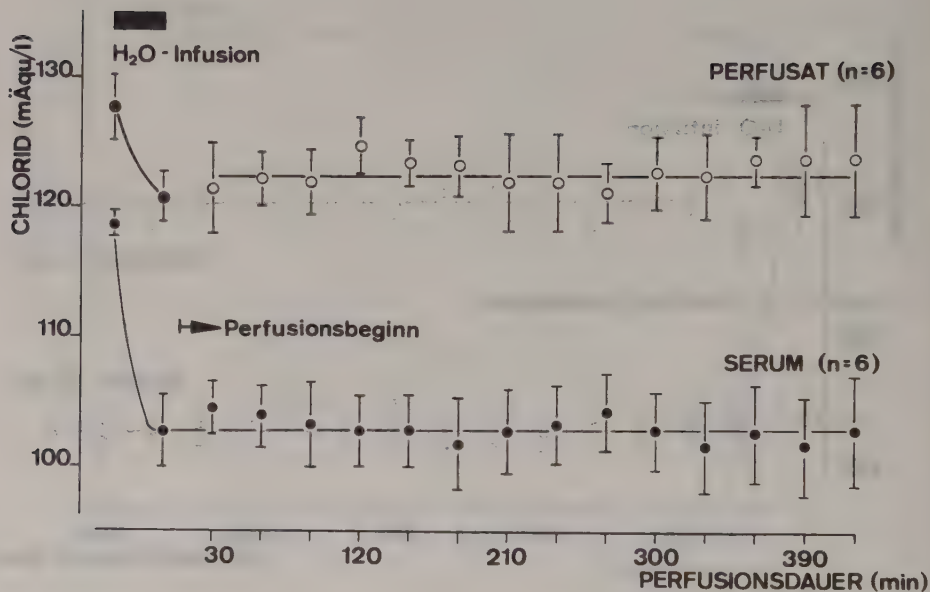


Abb. 4 Veränderung der Chloridkonzentration in Liquor, Serum und Perfusat nach Wasserintoxikation. Die beiden ersten Werte zeigen den Normalwert im Serum und Liquor und den Wert nach Aqua dest.-Infusion. Die offenen Kreise stellen die Chloridkonzentrationen im Perfusate (cisternaler Abfluß) dar. Bei der Darstellung wurden die 6 Versuche mit einer Perfusionsdauer von 420 Minuten berücksichtigt.

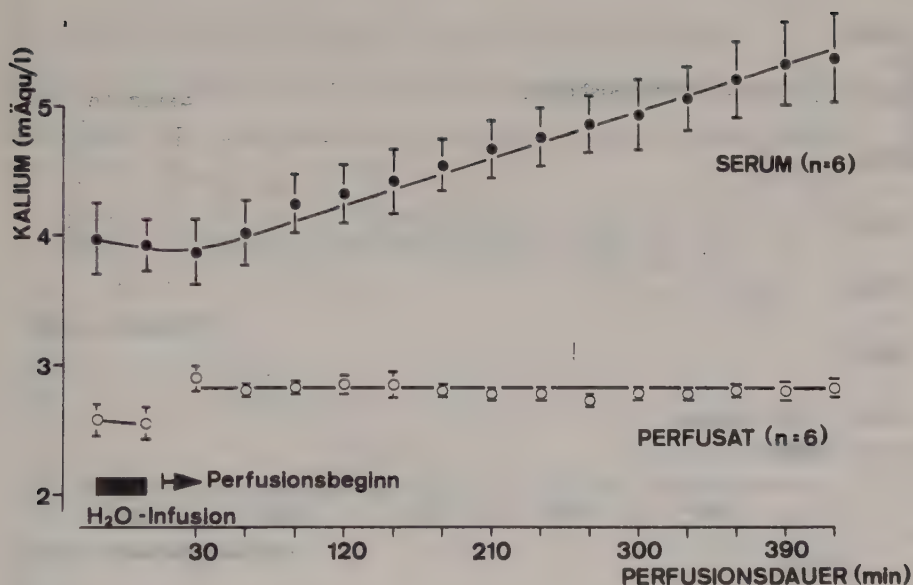


Abb. 5 Veränderung der Kaliumkonzentration in Liquor, Serum und Perfusat nach Wasserintoxikation. Die beiden ersten Werte zeigen den Normalwert in Serum und Liquor und den Wert nach Aqua dest.-Infusion. Die offenen Kreise stellen die Kaliumkonzentrationen im Perfusat (cisternaler Abfluß) dar. Bei der Darstellung wurden die 6 Versuche mit einer Perfusionsdauer von 420 Minuten berücksichtigt.

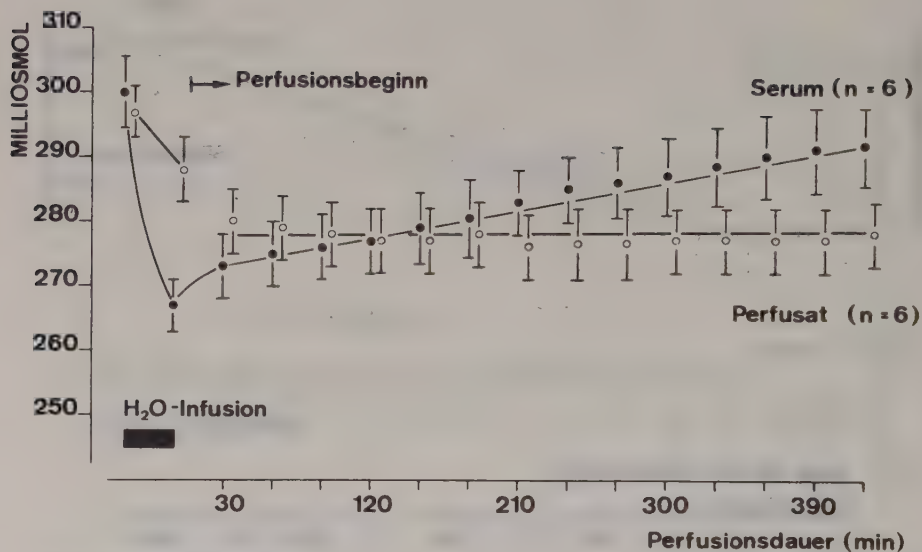


Abb. 6 Veränderung der Osmolarität in Liquor, Serum und Perfusat nach Wasserintoxikation. Die beiden ersten Werte zeigen den Normalwert in Serum und Liquor und den Wert nach Aqua dest.-Infusion. Die offenen Kreise stellen die Osmolarität im Perfusat (cisternaler Abfluß) dar. Bei der Darstellung wurden die 6 Versuche mit einer Perfusionsdauer von 420 Minuten berücksichtigt.

Elektrolytkonzentration ändern sich die entsprechenden Konzentrationen nicht. Die Liquorosmolarität fällt von 297 auf 288 Milliosmol ab und bleibt während der Perfusion zwischen 276 und 278 Milliosmol.

3. Die Verteilung von S^{35} -Thiosulfat in Serum und Liquor bzw. Perfusat

Nach der intravenösen Injektion des Indikators fällt die Aktivität im Serumwasser anfänglich sehr steil ab und bleibt nach etwa 3 Stunden weitgehend konstant (Abb. 7).

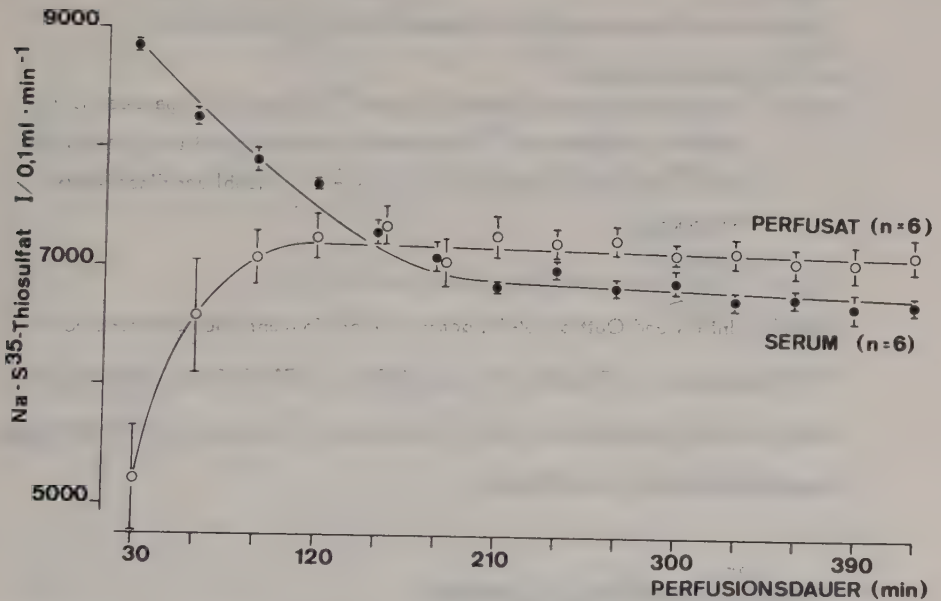


Abb. 7 Die Verteilung von $Na-S^{35}$ -Thiosulfat in Liquor bzw. Perfusat und Serum in Abhängigkeit von der Zeit nach Beginn der Perfusion bzw. der i.v. Verabreichung.

Die S^{35} -Aktivität im cisternalen Abfluß erreicht nach 90 - 120 Minuten einen konstanten Wert. Der outflow/inflow-Quotient lag ab der 120. Minute zwischen 95,5 und 97,1 % (Tab. 3).

Dauer der Perfusion	Outflow/Inflow x 100		
30 min	93,3	$\pm 10,2$	(18)
60 min	91,8	$\pm 7,7$	(18)
90 min	95,1	$\pm 6,5$	(18)
120 min	95,8	$\pm 4,8$	(18)
150 min	96,5	$\pm 5,1$	(18)
180 min	95,5	$\pm 2,9$	(18)
300 min	97,1	$\pm 4,2$	(12)
420 min	94,3	$\pm 4,1$	(6)

Tab. 3 Der Outflow/Inflow-Quotient für Na-S^{35} -Thiosulfat. Angegeben ist der Quotient zwischen der S^{35} -Aktivität im cisternalen Abfluß (Outflow) und der S^{35} -Aktivität im Perfusat (Inflow) $\bar{x} \pm \bar{Sx}$, Anzahl der Einzelwerte im Klammern.

Zwischen Inflow und Outflow bleibt demnach eine Konzentrationsdifferenz von 3 - 5,4 % bestehen, eine Tatsache, die auch HASE sowie FENSKE bei Verwendung derselben Methode beschrieben und auf die fortlaufende Verdünnung des Perfusats durch neugebildeten Liquor zurückführten.

4. Der S^{35} -Thiosulfatraum im Hirngewebe

Der Verteilungsraum von S^{35} -Thiosulfat hat in allen Hirnarealen sowie im Herzmuskel nach 180 Minuten einen Wert erreicht, der sich bei längerer Perfusion, d.h. nach 300 bzw. 420 Minuten, nicht mehr wesentlich ändert (Abb. 8 und 9). Aus früheren Untersuchungen mit derselben Perfusionsmethodik war bekannt, daß der Verteilungsraum dieses extracellulären Indikators frühestens nach 120-minütiger Perfusion einen konstanten

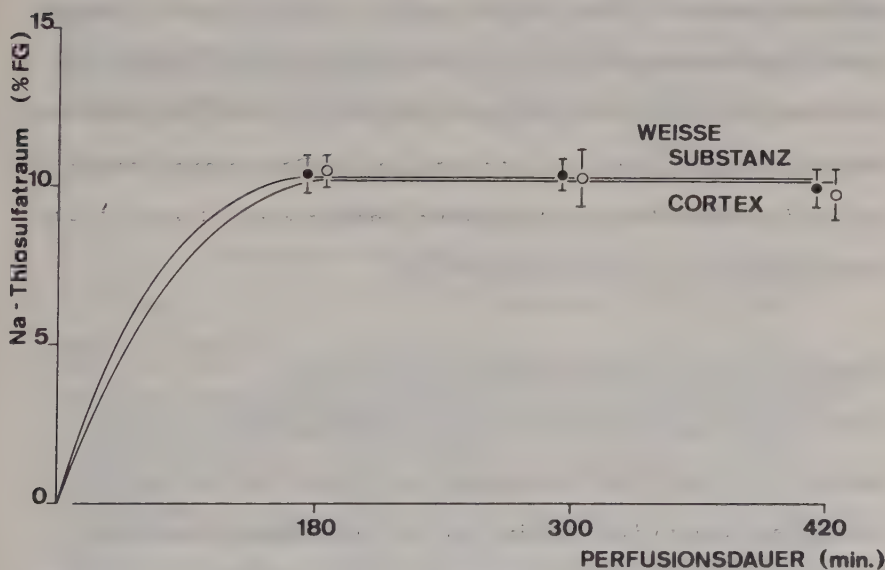
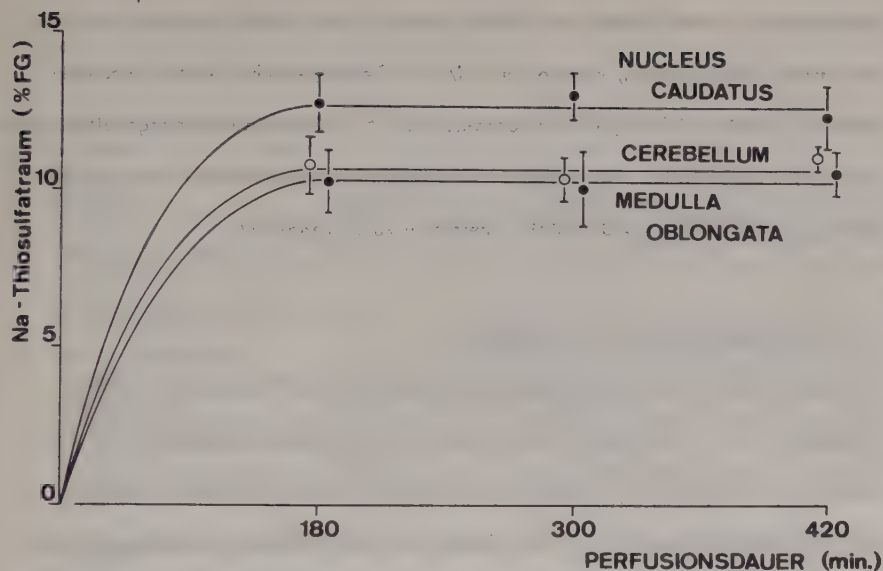


Abb. 8 und 9 Der Verteilungsraum von Na-Thiosulfat in Hirnrinde, Nucleus caudatus, Medulla oblongata, Weißer Substanz und Cerebellum nach 180, 300 und 420 min. Perfusion.

Wert erreicht und damit eine gleichmäßige Verteilung im EZR des Gehirns anzeigt. In den vorliegenden Untersuchungen wurde deshalb auf frühere Bestimmungen verzichtet.

Gegenüber den Kontrollwerten, die früher in diesem Labor ermittelt wurden, hat sich der mittlere Thiosulfatraum, bezogen auf ml/100 g Feuchtgewicht Gewebe, nach der Wasserintoxikation nicht signifikant geändert (Tab. 5), obwohl der Wassergehalt des Hirngewebes zugenommen hat. Als mittlerer Thiosulfatraum wurde das Mittel aller Einzelwerte nach 180, 300 und 420-minütiger Perfusion zusammengefaßt.

5. Die Flüssigkeitsverteilung im Hirngewebe

In Tabelle 6 sind der sog. Gesamtwassergehalt der einzelnen Areale sowie der Thiosulfatraum und der Nichtthiosulfatraum in ml/kg Trockengewicht angegeben, um einen quantitativen Vergleich der Änderung zu ermöglichen. Nach der Wasserintoxikation liegt der Gesamtwassergehalt in allen Hirnbezirken höher als in der entsprechenden Kontrollareale, besonders in Cortex, Nucleus caudatus und Medulla oblongata. Hingegen ist der Thiosulfatraum gegenüber den Kontrollwerten nicht signifikant verändert. Der Nichtthiosulfatraum zeigt analog dem Gesamtwassergehalt eine deutliche Vergrößerung, besonders wiederum in Cortex, Nucleus caudatus und Medulla oblongata. Demnach erfolgt die Zunahme des Wassergehaltes nach einer Wasserintoxikation in erster Linie im Nichtthiosulfatraum, d.h. intracellulär (Abb. 10).

6. Die intracelluläre und extracelluläre Elektrolytverteilung

Da sich bei den Versuchen einerseits die einzelnen Flüssigkeitsräume, andererseits aber auch die extracellulären Ionenkonzentrationen änderten, muß eine Analyse der Elektrolytveränderungen dies berücksichtigen. Die Berechnung des extracellulären Elektrolytgehaltes, welche die Voraussetzung zur Ermittlung der intracellulären Ionenkonzentrationen darstellt, wurde unter der Annahme durchgeführt, daß die extracellulären Elektrolytkonzentrationen im Gehirn denen im Liquor gleichen. Nach einer ventriculo-cisternalen Perfusion von 3 - 7 Stunden trifft

	180 min		300 min		420 min
CORTEX	$10,5 \pm 0,5$	(6)	$10,3 \pm 0,9$	(6)	$9,8 \pm 0,8$ (6)
NUCLEUS CAUDATUS	$12,8 \pm 0,9$	(6)	$13,1 \pm 0,7$	(6)	$12,4 \pm 1,0$ (6)
MEDULLA OBLONGATA	$10,3 \pm 1,0$	(6)	$10,1 \pm 1,3$	(6)	$10,6 \pm 0,7$ (6)
WEISSE SUBSTANZ	$10,4 \pm 0,6$	(6)	$10,4 \pm 0,5$	(6)	$10,0 \pm 0,6$ (6)
CEREBELLUM	$10,8 \pm 1,0$	(6)	$10,4 \pm 0,7$	(6)	$11,0 \pm 0,4$ (6)
HERZ	$24,6 \pm 1,9$	(5)	$21,6 \pm 1,0$	(5)	$21,9 \pm 1,8$ (5)

Tabelle 4

Der Na-S³⁵-Thiosulfatraum der einzelnen Hirnareale und des Herzmuskels beim Ödem nach Wasserintoxikation. Angegeben sind die Mittelwerte nach 180, 300 und 420 min. ventrikulo-subarachnoido-cisternaler Perfusion und die Anzahl der Einzelwerte in Klammern; Thiosulfatverteilungsraum in ml/100 g Frischgewicht Gewebe.

	Wasserintoxikation	Kontrolle
CORTEX	$10,2 \pm 0,5$ (18)	$10,2 \pm 0,8$ (16)
NUCLEUS CAUDATUS	$12,7 \pm 0,5$ (18)	$14,5 \pm 1,2$ (16)
MEDULLA OBLONGATA	$10,3 \pm 0,5$ (18)	$11,2 \pm 0,8$ (16)
WEISSE SUBSTANZ	$10,3 \pm 0,3$ (18)	$9,7 \pm 1,2$ (16)
CEREBELLUM	$10,8 \pm 0,4$ (18)	$11,5 \pm 0,9$ (16)
HERZ	$22,7 \pm 1,0$ (18)	$23,4 \pm 1,6$ (9)

Tabelle 5

Der mittlere Na-S³⁵-Thiosulfatraum (Mittel aller Einzelwerte von dem 180-420 min) der einzelnen Hirnareale und des Herzmuskels beim Ödem nach Wasserintoxikation. Angegeben sind $\bar{x} \pm S\bar{x}$, Anzahl der Einzelwerte in Klammern, Thiosulfatverteilungsraum in ml/100 g Frischgewicht Gewebe.

		Wasser- intoxikation (n = 18)	Kontrollen (n = 16)
CORTEX	GESAMTWASSER	4208,8 ± 32,9	xxx 3986,6 ± 50,7
	EZR	526,0 ± 26,0	499,5 ± 41,0
	IZR	3676,7 ± 37,5	x 3486,6 ± 67,2
NUCLEUS CAUDATUS	GESAMTWASSER	4231,5 ± 58,4	x 4025,2 ± 77,4
	EZR	656,7 ± 24,5	689,8 ± 62,8
	IZR	3573,8 ± 57,2	x 3335,5 ± 97,1
MEDULLA OBLONGATA	GESAMTWASSER	2517,6 ± 41,4	xx 2326,3 ± 54,6
	EZR	363,4 ± 19,6	367,1 ± 25,2
	IZR	2154,3 ± 41,5	x 1959,1 ± 65,1
WEISSE SUBSTANZ	GESAMTWASSER	2229,1 ± 26,8	x 2136,1 ± 50,5
	EZR	330,8 ± 9,3	321,8 ± 43,8
	IZR	1898,3 ± 28,9	1813,6 ± 66,7
CEREBELLUM	GESAMTWASSER	3770,8 ± 48,6	3680,4 ± 109,5
	EZR	513,1 ± 19,6	572,6 ± 41,2
	IZR	3257,7 ± 46,2	3164,1 ± 78,1
HERZ	GESAMTWASSER	3516,8 ± 68,8	
	EZR	1042,7 ± 49,5	
	IZR	2556,6 ± 63,6	

Tab. 6.

Veränderungen des Gesamtwassertraumes, des Thiosulfatraumes (EZR) und des Nichtthiosulfatraumes (IZR) nach Wasserintoxikation. Angegeben sind $\bar{x}$ + $S\bar{x}$, Anzahl der Einzelwerte in Klammern, Flüssigkeitsräume in ml/Kg Trockengewicht. Die statistische Berechnung wie bei Tabelle 1.

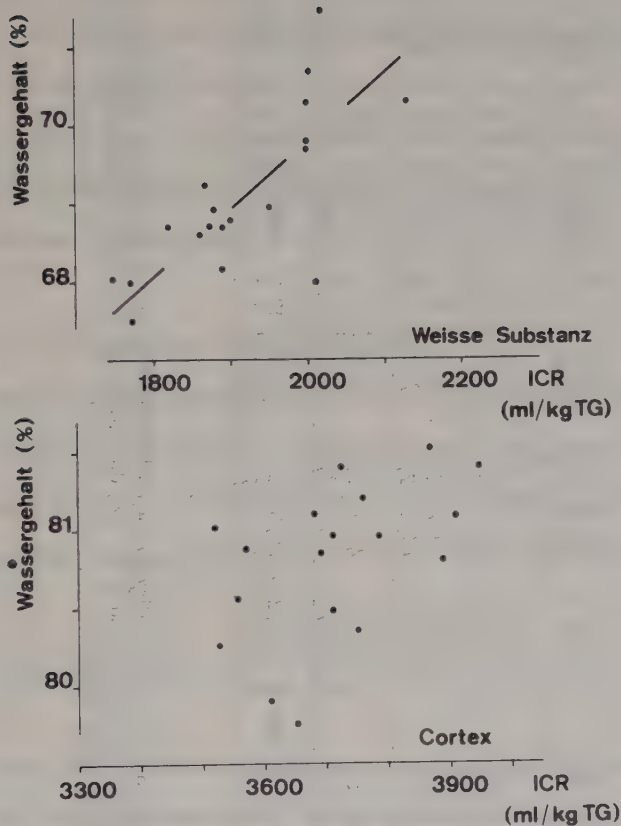


Abb. 10 Die Zunahme des Intracellulärspaces in Abhängigkeit von der Zunahme des Gesamtwassergehaltes in weißer und grauer Hirnsubstanz nach einer Wasserintoxikation. Die Zunahme des IZR ist in ml/kg TG, die des Gesamtwassergehaltes in ml/100 g FG angegeben. Die eingezeichnete Gerade ist nicht berechnet.

dies vermutlich zu, denn der transependymale Elektrolytübertritt vom Liquor in den EZR am Ventrikelependym findet durch Diffusion statt (26). Da andererseits die Bluthirnschranke nicht geschädigt ist, wie die fehlende Blaufärbung des Gehirns nach i.v. - Verabreichung von Evans-Blau zeigt, kann auch ein Einfluß der Serumelektrolyte ausgeschlossen werden. Wie Tabelle 7 zeigt, nimmt der extracelluläre Gehalt an Natrium,

Extrazellulär		Intrazellulär					
		Natrium	Kalium	Chlorid	Natrium	Kalium	Chlorid
CORTEX	Kontrolle	76,9 $\pm$ 7,1	1,5 $\pm$ 0,2	68,1 $\pm$ 5,7	203,5 $\pm$ 10,4	549,1 $\pm$ 11,7	162,9 $\pm$ 6,8
	Wasserintoxikation	73,3 $\pm$ 4,1	1,4 $\pm$ 0,7	64,8 $\pm$ 3,3	200,7 $\pm$ 5,1	534,0 $\pm$ 7,2	178,2 $\pm$ 5,3
NUCLEUS CAUDATUS	Kontrolle	107,5 $\pm$ 9,0	2,2 $\pm$ 0,2	94,8 $\pm$ 8,9	168,8 $\pm$ 12,1	493,2 $\pm$ 18,2	122,4 $\pm$ 11,3 xxx
	Wasserintoxikation	94,9 $\pm$ 5,3	1,7 $\pm$ 0,1	80,8 $\pm$ 3,1	165,9 $\pm$ 3,9	471,6 $\pm$ 14,8	170,1 $\pm$ 7,5
MEDULLA OBLONGATA	Kontrolle	58,9 $\pm$ 4,4	1,3 $\pm$ 0,2	51,2 $\pm$ 3,3	109,8 $\pm$ 7,7	299,9 $\pm$ 8,9	84,2 $\pm$ 5,4 x
	Wasserintoxikation	51,5 $\pm$ 3,1	1,0 $\pm$ 0,1	44,8 $\pm$ 2,6	123,1 $\pm$ 2,8	281,4 $\pm$ 9,1	94,9 $\pm$ 2,8
WEISSE SUBSTANZ	Kontrolle	49,8 $\pm$ 5,9	1,0 $\pm$ 0,1	45,1 $\pm$ 6,6	118,0 $\pm$ 8,6	272,8 $\pm$ 8,8	99,7 $\pm$ 7,9
	Wasserintoxikation	46,1 $\pm$ 1,3	0,9 $\pm$ 0,1	40,7 $\pm$ 1,3	127,8 $\pm$ 1,3	261,6 $\pm$ 5,7	99,2 $\pm$ 2,1
CEREBELLUM	Kontrolle	90,2 $\pm$ 7,1 xxx	1,7 $\pm$ 0,2	78,8 $\pm$ 6,0	143,0 $\pm$ 12,3	495,6 $\pm$ 11,3 x	91,2 $\pm$ 9,7
	Wasserintoxikation	71,4 $\pm$ 2,5	1,4 $\pm$ 0,1	63,1 $\pm$ 2,5 xx	155,3 $\pm$ 5,2	453,2 $\pm$ 14,4	94,0 $\pm$ 4,1

Tabelle 7

Veränderungen des intra- und extracellulären Ionengehaltes im Hirngewebe nach Wasserintoxikation. Berechnung der extra- und intracellulären Elektrolytgehalte siehe Methode. Angegeben sind $\bar{x} \pm S_x$; die Anzahl der Kontrollen betrug 16, die der Wasserintoxikation 18. Statistische Angaben siehe Tabelle 1.

Kalium und Chlorid in allen Hirnarealen nach Wasserintoxikation ab; allerdings sind nicht alle Veränderungen statistisch signifikant. Der intracelluläre Kaliumgehalt nimmt in allen Arealen deutlich ab, während der intracelluläre Natrium- und Chloridgehalt keine eindeutige Tendenz zur Zu- oder Abnahme erkennen läßt. In Nucleus caudatus und Cortex ist der Natriumgehalt vermindert, in Medulla oblongata, weißer Substanz und Cerebellum erhöht. Der intracelluläre Chloridgehalt zeigt in allen Hirnarealen, außer der weißen Substanz, eine z.T. signifikante Zunahme.

7. Die intracelluläre Ionenkonzentrationen

Nach der Wasserintoxikation ist die intracelluläre Kaliumkonzentration in allen Hirnarealen deutlich abgefallen. Die Veränderungen der intracellulären Natrium- und Chloridkonzentration sind nicht einheitlich und nicht signifikant, was zum Teil auf die Versuchsanordnung zurückzuführen ist (Tab. 8). Siehe auch Diskussion.

DISKUSSION

Aus der Klinik und dem Tierexperiment ist bekannt, daß nach einer Wasserintoxikation, d.h. einer Überwässerung des Organismus mit einer Lösung, deren Osmolarität niedriger als die des Plasmas ist, ein generalisiertes cerebrales Ödem auftritt (5, 8, 10, 15, 21, 31, 33, 35, 36, 37). Seine Pathogenese unterscheidet sich von der isotonen Hyperhydrierung, die z.B. bei cardialen, renalen oder hepatischen Ödemen gefunden wird, und nimmt somit eine gewisse Sonderstellung ein. Nach STERN stellt der Abfall der Serumosmolarität um etwa 35 Milliosmol die Grenze für eine meßbare Wasserverschiebung aus dem Serum in das Hirngewebe dar. In der eigenen Arbeit wurde dies durch Infusionen von Aqua dest. in einer Menge von 50 ml/kg Körpergewicht und zuvor vorgenommener Unterbindung beider Nierenstiele erreicht.

	Natrium	Kalium	Chlorid
CORTEX	Kontrolle	$57,76 \pm 2,63$ (16)	$158,23 \pm 4,46$ (16)
	Wasserintoxikation	$54,33 \pm 1,23$ (18)	$144,85 \pm 2,13$ (18)
NUCLEUS CAUDATUS	Kontrolle	$49,60 \pm 3,70$ (16)	$155,77 \pm 6,06$ (16)
	Wasserintoxikation	$46,56 \pm 1,22$ (18)	$136,88 \pm 2,72$ (18)
MEDULLA OBLONGATA	Kontrolle	$55,71 \pm 3,17$ (16)	$150,82 \pm 5,56$ (16)
	Wasserintoxikation	$57,37 \pm 1,55$ (18)	$136,47 \pm 3,54$ (18)
WEISSE SUBSTANZ	Kontrolle	$64,36 \pm 4,40$ (16)	$154,89 \pm 6,98$ (16)
	Wasserintoxikation	$67,56 \pm 1,21$ (18)	$139,24 \pm 3,27$ (18)
CEREBELLUM	Kontrolle	$44,93 \pm 3,59$ (16)	$157,81 \pm 4,84$ (16)
	Wasserintoxikation	$48,73 \pm 1,42$ (18)	$141,85 \pm 3,74$ (18)

Tabelle 8

Die intracellulären Ionenkonzentrationen im Hirngewebe beim Ödem nach Wasserintoxikation. Berechnung der intracellulären Ionenkonzentrationen siehe Methode. Angegeben sind $\bar{x} \pm S\bar{x}$; in Klammern die Anzahl der Einzelwerte. Angabe aller Konzentrationen in Äqu/l Hirnwasser. Statistische Angaben siehe Tabelle 1.

Die Zunahme des Wassergehaltes im Gehirn scheint dem Ausmaß der Wasserintoxikation zu folgen (35,36). Auch in eigenen Vorversuchen wurde ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Menge des intravenös verabreichten Aqua dest. und der Stärke des Hirnödems festgestellt. Im Gegensatz zu allen übrigen Ödemmodellen, bei denen neben dem Wassergehalt auch der Natrium- und Chloridgehalt im Hirngewebe ansteigt, (9) fanden wir in Übereinstimmung mit anderen Autoren nach der Wasserintoxikation nur eine erhöhte prozentuale Wassereinlagerung (bezogen auf Einheit Trockengewicht an Gewebe) (33).

1. Blutveränderungen

Nach Infusion von Aqua dest. (50 ml/kg Körpergewicht) fanden wir neben einer makroskopische deutlichen Hämolyse eine akute Blutvolumenvermehrung, erkennbar an einem steilen, passageren Blutdruckanstieg, vor allem aber an einer raschen Blutverdünnung. Es fand sich ein Abfall der Serumsmolarität sowie der Natrium-, Kalium- und Chloridkonzentration im Serum mit dem Maximum nach Infusionsende. Nach Infusionsende stiegen mit zunehmender Versuchsdauer Kaliumkonzentration und Serumsmolarität an, wobei erstere 60 Minuten nach Infusionsende den Normalwert erreichte und nach 180 Minuten diesen signifikant überstieg, letztere jedoch auch nach 420 Minuten etwa 15 Milliosmol unterhalb des Ausgangswertes blieb. Die Natrium- und Chloridkonzentration im Serum blieben nach Infusionsende über die Versuchsdauer unverändert. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit HERSCHKOWITZ, DODGE und Mitarbeiter. DODGE und Mitarbeiter betonen, daß die gemessene Zunahme des Blutvolumens hinter der auf Grund der infundierten Wassermenge zu erwartenden Zunahme zurückbleibt. Dasselbe gilt für die Natriumkonzentration. Er erklärt dies durch einen Shift von Flüssigkeit und Natrium aus dem Gefäßraum in das Interstitium und den Zellraum.

2. Liquorveränderungen

In den eigenen Vorversuchen wurde festgestellt, daß Osmolarität, Natrium- und Chloridkonzentration im cisternalen Liquor langsam abnahmen und sich mit zunehmender Versuchsdauer den erniedrigten Serumwerten annäherten, während die Kaliumkonzentration weitgehend konstant blieb. STERN fand einen Abfall der Eiweißkonzentration. Offenbar wird der Liquor durch rasch einströmende Flüssigkeit verdünnt oder es wird ein verdünnter Liquor neu gebildet. Auffällig ist, daß sofort nach Infusionsbeginn ein Anstieg des ventrikulären Druckes zu registrieren ist (Abb. 1). Bei unseren Druckmessungen wurde nach ca. 35 Minuten ein gewisses vorläufiges Druckmaximum erreicht. Nach diesem Maximum stieg der Druck nur noch langsam an. Es liegen Hinweise dafür vor, daß die Ursache dieses intracraniellen Druckanstieges sowohl in einer Zunahme des Liquorvolumens, des Wassergehaltes des Hirngewebes als auch in einer Zunahme des intracraniellen Blutvolumens zu suchen ist. PAPPIUS fand nämlich nicht nur bei ausgeprägten, sondern auch bei sehr mäßigen cerebralen Ödemen eine konstante und erheblich Liquordrucksteigerung. Auch STERN stellte fest, daß sich der Anstieg des Liquordruckes nur zu einem Teil durch die Hirnschwellung erklären läßt. Die langsamen Osmolaritäts- und Elektrolytveränderungen im Liquor einerseits, die raschen ventrikulären Druckveränderungen andererseits könnten dafür sprechen, daß letztere in der Hauptsache eine Folge des akut ansteigenden intracraniellen Blutvolumens darstellt. Vermutlich ist also die rasche intraventrikuläre Druckerhöhung ein multifaktorielles Geschehen, wobei sowohl das erhöhte Blutvolumen, das generelle Ödem als auch der Verdünnungseffekt des Liquors beteiligt sind.

3. Veränderungen im Hirngewebe

Untersuchungen an verschiedenen Tierespezies haben gezeigt, daß das Ausmaß des cerebralen Ödems nach Wasserintoxikation der Wasserbelastung und der damit verbundenen

Senkung der Serumsmolarität proportional ist (7, 19, 35, 36). STERN, HERSCHKOWITZ, OBRADOR und BAKAY hatten graue und weiße Substanz getrennt untersucht und dabei keine wesentlich unterschiedliche Wasseraufnahme gefunden, wohl aber die Tendenz einer stärkeren Wasseraufnahme in der weißen Substanz. In der eigenen Arbeit wurden fünf topographisch verschiedene Areale untersucht, wobei sich die Tendenz zu einer prozentual stärkeren Wassereinlagerung nur in der Medulla oblongata abzeichnete. In Cortex, Nucleus caudatus und weißer Substanz ließ sich eine etwa gleiche Wasserzunahme feststellen, das Kleinhirn dagegen zeigte die geringste Wassereinlagerung. Die prozentuale Wassereinlagerung im Hirngewebe, bezogen auf 100 g Trockengewicht, die sich nach einer von VAN HARREVELD angegebenen Formel berechnen läßt, betrug im einzelnen:

CORTEX	:	4,27 %
NUCLEUS CAUDATUS	:	4,38 %
MEDULLA OBLONGATA	:	7,63 %
WEISSE SUBSTANZ	:	4,37 %
CEREBELLUM	:	0,95 %
HERZMUSKEL	:	0,99 %

Zum Vergleich seien die von VAN HARREVELD nach einer Wasserintoxikation von 20 % des Körpergewichts beobachteten Werte angegeben. Er fand eine Wassereinlagerung von 14 % in der grauen und von 10 % in der weissen Substanz.

Es stellt sich nun die wichtige Frage, in welchem Flüssigkeitskompartiment des Gehirns diese pathologische Wassereinlagerung erfolgt. Nach unseren Ergebnissen ist dabei in erster Linie der Nichtthiosulfatraum, also der vermutliche Intracellulärraum betroffen. Aus Abb. 10 geht hervor, daß die Zunahme des Wassergehaltes direkt der Größe des Intracellulärspaces proportional ist. Der Thiosulfatraum bzw. der Extracellulärraum blieb in allen Arealen

weitgehend unverändert. Es war leider aus methodischen Gründen nicht möglich, dieselben Versuche mit einer Wasserintoxikation von 10 % des Körpergewichtes durchzuführen. Vermutlich hätten sich dabei bessere Unterschiede nachweisen lassen. Bei diesen Experimenten traten jedoch nach Beginn der ventrikulo-cisternalen Perfusion regelmäßig und sofort Einklemmungserscheinungen auf, die zum Tode der Tiere führten. Die eigenen Befunde stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von AGNEW, sowie OPPELT und RALL, welche ebenfalls eine Vergrößerung des IZR nach Wasserintoxikation fanden. Allerdings wurden bei diesen Untersuchungen Methoden zur Bestimmung des physiologischen Extracellulärraumes im Gehirn verwandt, welche die sog. "sinkaction" nicht berücksichtigten und damit keine quantitativen Angaben erlauben.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen weisen ebenfalls darauf hin, daß nach einer Wasserintoxikation der EZR in der Cortex nicht verändert ist und nur eine Schwellung von Gliazellen und anderen Zellelementen nachweisbar ist (17, 18, 20, 23). In der weißen Substanz konnten jedoch sowohl WASTERLEIN et al. als auch HOSSMANN et al. zusätzlich eine Zunahme des EZR beobachten. Zusammenfassend weisen diese Untersuchungen auf eine vorwiegende Zunahme des IZR hin. Damit unterscheidet sich diese Ödemform deutlich von anderen experimentellen Modellen des Hirnödems, wie z.B. nach einer lokalen Kälteschädigung, bei der eine Zunahme des EZR in der grauen Substanz, vor allem aber in der weißen Substanz auftritt (9). KLATZO hat auch 2 Formen des Hirnödems unterschieden: Eine sog. cytotoxische Form, die vorwiegend intracellulär lokalisiert ist und bei der die Bluthirnschranke nicht oder nur mäßig verändert ist. Zu dieser Form mußte das Ödem nach Wasserintoxikation gezählt werden. Daneben die sog. vasogene Form, bei der nach einer Schädigung der Bluthirnschranke eiweißreiche Flüssigkeit aus dem Blut in den EZR des Gehirnes übertritt und diesen ausdehnt. Hier muß das Ödem nach lokaler

Kälteschädigung eingereiht werden.

Als nächstes stellt sich die Frage nach dem Mechanismus des Flüssigkeitseinstromes in das Gehirn bzw. in den Intracellulärraum des Gehirns. Aus den Befunden von DALQUEN et al., der die Beziehungen zwischen den Veränderungen des Energiestoffwechsels und des Wassergehaltes des Hirngewebes bei zunehmender Wasserintoxikation überprüfte, läßt sich folgern, daß eine Störung des Energiestoffwechsels nicht die Ursache sein kann. Eine Wassereinlagerung trat in diesen Versuchen vor den ersten Stoffwechselveränderungen, d.h. dem Anstieg des intracellulären Lactatgehaltes und dem Abfall des intracellulären Phospho-Kreatin- und ATP-Gehaltes auf.

Es ist denkbar, daß durch den Wassereinstrom in das Hirngewebe ein osmotischer Druckausgleich mit der extracellulären Flüssigkeit erzielt wird. Dafür sprechen auch die Untersuchungen von STERN und COXON. Nach einer Wasserintoxikation von 20 % des Körpergewichtes war die Osmolarität im Serum von 294 auf 246 Milliosmol und im Hirngewebe (Hirnwasser) von 319 auf 271 Milliosmol, also um etwa denselben Betrag abgefallen, während gleichzeitig der Wassergehalt des Hirngewebes von 80,08 auf 81,45 % angestiegen war. Auch in der eigenen Arbeit war die Serumosmolarität am Ende der Wasserbelastung im Mittel von 300 auf 267 Milliosmol abgefallen bei gleichzeitiger Zunahme des Wassergehaltes im Hirngewebe, und es ist anzunehmen, daß im Gehirn ein ähnlicher Abfall der Osmolarität stattgefunden hat. Wird dieser osmotische Ausgleich ausschließlich durch eine rein passive Wasserdiffusion gemäß der osmotischen Druckverteilung zwischen Serum bzw. Liquor und Gewebe erreicht, oder liegt ein komplexerer Vorgang zugrunde? AGNEW sowie WASTERLAIN et al. weisen darauf hin, daß das Gehirn nach einer Wasserintoxikation eine relativ geringe Schwellung aufwies als andere Organe wie z.B. Muskel,

Leber oder Herz, obwohl es aufgrund seines höheren Wassergehaltes stärker schwellen müßte. Daraus muß geschlossen werden, daß der passive Wassereinstrom in das Gehirn geringer war als ein reines Diffusionsmodell erwarten lassen würde. Es ist unwahrscheinlich, hierfür einen unzureichenden osmotischen Wasserausgleich verantwortlich zu machen, denn einmal zeigen die Ergebnisse von STERN und COXON, daß tatsächlich die Osmolarität im Serum und Gehirn um denselben Betrag abgenommen hatte, und zum anderen weisen die Ergebnisse von BERING darauf hin, daß intravenös verabreichtes markiertes Wasser (D_2O) innerhalb Sekunden ein Gleichgewicht zwischen Serum und Hirngewebe erreicht.

Auf die naheliegende Möglichkeit, daß gleichzeitig mit der osmotischen Wasseraufnahme osmotische aktive Partikel das Gehirn verlassen können, wiesen VAN HARREVELD und MALHOTRA hin. Diese Hypothese läßt sich jedoch nur durch einen Vergleich der absoluten Mengen der osmotisch aktiven Partikel bzw. durch einen Vergleich ihrer intracellulären Konzentration prüfen. Bei einem Verlust von osmotisch aktiven Partikeln aus dem Intracellulärraum wäre zu erwarten, daß der Absolutgehalt dieser Elektrolyte nach einer Wasserintoxikation abnimmt. Wir hatten versucht, dies zumindest für die von uns bestimmten Elektrolyte Natrium, Kalium und Chlorid zu berechnen. Aus deren Verhalten können gewisse Rückschlüsse abgeleitet werden, da sie den Hauptanteil der osmotisch aktiven Partikel stellen. Aus Tabelle 1 geht hervor, daß der Kaliumgehalt, bezogen auf kg Trockengewicht an Hirngewebe, in allen Hirnarealen abnahm. Der Natrium- und Chloridgehalt zeigte jedoch keine deutliche Abnahme und blieb im Bereich der Kontrollwerte. Davon zeigen lediglich die Werte der Cortex und des Nucleus caudatus eine Ausnahme, wo der Chloridgehalt etwas zunahm. Dies ist möglicherweise durch die relative Ungenauigkeit dieser Bestimmung zu erklären. Somit können die eigenen

Ergebnisse die Hypothese von VAN HARREVELD nur teilweise stützen. Vielleicht wären bei einer stärkeren Wasserintoxikation größere Unterschiede nachzuweisen; dies ließ sich aus den angegebenen Gründen jedoch nicht durchführen.

Die erwähnte Abnahme des Kaliumgehaltes im Hirngewebe beruht in erster Linie auf einer Verringerung der intracellulären Kaliummenge, wie die Berechnungen zeigen (Tabelle 7), zu einem kleineren Teil auch auf der Abnahme der extracellulären Kaliummenge. Entsprechend der Abnahme des intracellulären Kaliumgehaltes und der Zunahme des intracellulären Wassergehaltes war auch die intracelluläre Kaliumkonzentration deutlich und signifikant abgefallen. Dies läßt sich, wie Abb. 11 zeigt, in einer deutlichen Beziehung

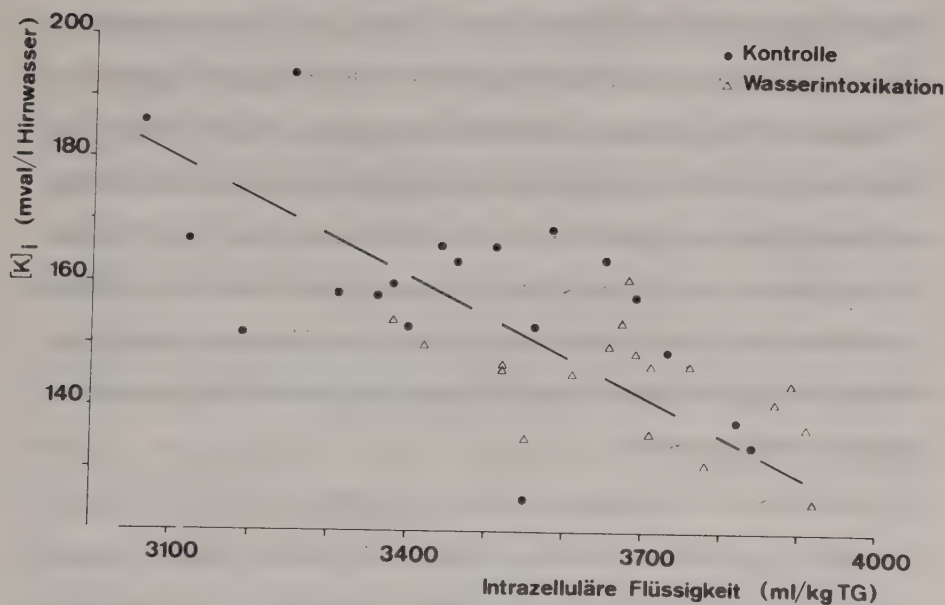


Abb. 11 Die Veränderungen der intracellulären Kaliumkonzentration in Abhängigkeit von der Zunahme des Intracellulär-raumes in der Cortex nach einer Wasserintoxikation. Angegeben sind die intracelluläre Kaliumkonzentration in mval/l Hirnwasser und der Intracellulär-raum in ml/kg TG. Berechnung siehe Methode. Die eingezeichnete Gerade ist nicht berechnet.

zwischen der Zunahme des intracellulären Wassergehaltes und der Abnahme der intracellulären Kaliumkonzentration darstellen.

Ähnlich wie für Kalium ist auch für Natrium und Chlorid eine deutliche, z.T. signifikante Abnahme der extracellulären Mengen zu registrieren. Die von uns durchgeführte Berechnung basiert allerdings auf der Annahme, daß sich die extracelluläre Ionenkonzentration identisch mit der Liquorkonzentration verhält, d.h. daß sich die Ionenkonzentrationen in der extracellulären Flüssigkeit des Gehirns und im Liquor unter Gleichgewichtsbedingungen und auch unter relativ raschen Veränderungen aneinander angleichen, was von den meisten Autoren heute angenommen wird.

Setzt man die Richtigkeit dieser Annahme voraus, so findet sich im intracellulären Raum neben der besprochenen Abnahme des Kaliumgehaltes die Tendenz zu einer Zunahme des Chloridgehaltes. Damit zeigen die vorliegenden Untersuchungen, daß die Wasseraufnahme im Gehirn in erster Linie als ein osmotischer Druckausgleich zwischen Extracellulärraum und Intracellulärraum zu verstehen ist. Ein gleichzeitiger Ausstrom osmotisch aktiver Partikel aus dem Intra- in den Extracellulärraum konnten wir lediglich für Kalium nachweisen. Es ist denkbar, daß ähnliche Vorgänge auch für Natrium und Chlorid bei einer stärkeren Wasserintoxikation, als bei einem höheren Druckgradienten zwischen Extra- und Intracellulärraum stattfinden würden.

ZUSAMMENFASSUNG

Beim Hirnödem nach Wasserintoxikation sollten die Veränderungen des Intra- und Extracellulärtraumes sowie der extra- und intracellulären Ionenkonzentrationen untersucht werden. Die Veränderungen des EZR wurden mittels ventriculo-subarachnoido-cisternaler Perfusion und gleichzeitiger intravenöser Verabreichung von $\text{Na-S}^{35}\text{-Thio-sulfat}$ bestimmt. Die Wasserintoxikation wurde durch Infusion von 50 ml/kg Körpergewicht Aqua dest. erzeugt.

Es zeigte sich, daß der Wassergehalt der grauen und weissen Hirnsubstanz zunimmt, nicht jedoch der Thiosulfatverteilungsraum. Die Zunahme des Wassergehaltes betrifft also das für Thiosulfat nicht zugängliche Compartment, den vermutlichen ICR. Da die extracelluläre Flüssigkeit im Gehirn dem ventrikulären Liquor gleicht, konnte die extra- und intracelluläre Ionenverteilung rechnerisch analysiert werden. Nach der Wasserintoxikation nehmen in Serum und Liquor die Osmolarität und die Na- bzw. Cl-Konzentration ab. In der intracellulären Flüssigkeit war keine Änderung der Konzentrationen dieser Ionen zu beobachten. Eine Schädigung der Bluthirnschranke oder ein Eiweißübertritt liegt nicht vor. Das bedeutet, daß der Mechanismus der Ödembildung vermutlich durch eine gerichtete osmotisch bedingte Wasserverschiebung aus dem EZR in den ICR zu erklären ist. Ein gleichzeitiger Abstrom von Ionen aus der Zelle als zusätzlicher osmotischer Ausgleich war nicht sicher nachzuweisen. Damit unterscheidet sich der Mechanismus der Ödembildung dieser Sonderform des Hirnödems deutlich von dem nach einer Schädigung der BHS wie z.B. nach einer lokalen Kälteläsion. Bei letzterer kommt es in erster Linie zu einer Zunahme des Thiosulfatraumes in grauer und weisser Hirnsubstanz sowie zu einer Zunahme der Na^+ -Konzentration und Abnahme der K^+ -Konzentration im ICR.

LITERATUR

1. AGNEW, W.S.: Effects of Plasma Tonicity on the Distribution of Water and Solutes in Brain and Muscle.
Exp. Neurol. 13: 58-70, 1965
2. BAETHMANN, A., U. Steude, Sv. Horsch, W. Brendel: Einige Ergebnisse zur Bestimmung des Extracellulärtraumes im ZNS von Ratten.
Pflügers Arch. 307 (2): 113, 1969
3. BAKAY, L. and Lee, J.C.: Cerebral Edema,
Springfield, Ill.: Charles C. Thomas, Publisher, 1965
4. BERING, E.A.: Water Exchange of Central Nervous System and Cerebrospinal Fluid.
Journal of Neurosurgery 9: 275-287, 1952
5. CRAWFORD, J.D., and P.R. Dodge: Complications of Fluid Therapy in Patients with Neurologic Diseases; With Special Emphasis on Water Intoxication and Hypertonic Dehydration
Pediat Clin. Amer. 6: 257-279, 1959
6. CSERR, H.: Potassium exchange between cerebrospinal fluid, plasma and brain.
Amer. J. Physiol. 209: 1219-1226, 1965
7. DALQUEN, U.: Veränderungen der energiereichen Phosphate im Hirngewebe sowie von Glucose, Lactat und Pyruvat im Hirngewebe, Serum und cisternalem Liquor beim Ödem nach Wasserintoxikation
8. DODGE, P.R., J.D. Crawford, and J.H. Probst.: Studies in Experimental Water Intoxikation.
Arch. Neurol. 3: 513-529, 1960
9. FENSKE, A.: Extrazellulärtraum und Elektrolytgehalt beim Ödem des Hundehirns nach lokaler Kälteschädigung.
Inauguraldissertation, Mainz, 1970
10. FUNK-BRENTANO, J.L., I. Lossy-Nekhorocheff and J. Altmann: Etude expérimentale des manifestations cérébrales de l'intoxication par l'eau.
Electroence. Clin. Neurophysiol. 12: 185-191, 1960
11. GERSCHENFELD et al.: Function of astroglia in water ion metabolism of the central nervous system.
Neurology (Minneapolis) 9: 412-425, 1959
12. HAGER, H. Die feinere Zytologie und Zytopathologie des Nervensystems
Fischer, Stuttgart 1964
13. HASE, U., H.J. Reulen, M. Samii, A. Fenske und K. Schürmann
Die Bestimmung des extrazellulären Raumes in verschiedenen Arealen des Hundehirns mit Natrium-S³⁵-Thiosulfat.
Pflügers Arch. 307: 114, 1969

14. HERSCHKOWITZ, N., B. Mac Gillivray and J.N. Cumings: Biochemical and electrophysiological studies in experimental cerebral edema.
A. Journal of Neurology 88: 557, 1965
15. HOSSMANN, K.A.: Neuropfysiologisch - morphologische Untersuchungen am hydrämischen Hirnödem der Katze.
Acta Neuropathologica, Suppl. IV: 125-130, 1968
16. KLATZO, I.: Neuropathological aspects of brain edema.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 26: 1-4, 1967
17. LUSE, S.A. and B. Harris: Electron microscopy of the brain in the experimental edema.
J. Neurosurgery 17: 439-446, 1960
18. LUSE, S.A. and B. Harris: Brain ultrastructure in hydration and dehydration.
Arch. Neurology 4: 1961
19. MEINIG, G., H.J. Reulen, A. Hadjidimos, Chr. Siemon, D. Bartko and K. Schürmann: Induction of Filtration edema by extreme Reduction of CVR associated with hypertension.
Internationales CBF-Symposium, Rom-Siena 1971 (Oktober)
20. NÜSSING, K. and W. Vogell: EM-opische Untersuchungen über Strukturveränderungen in der Hirnrinde beim Ödem und ihre Bedeutung für das Problem der Grundsubstanz.
Z. Zellforschung 52: 216-237, 1960
21. OBRADOR, S. and Pi Suner: Experimental swelling of the brain.
Arch. Neurol. Psychiat. 49: 826-830, 1943
22. OPPELT, W.W. and D.P. Rall: Brain extracellular space as measured by diffusion of various molecules into brain. In: Klatzo, I. and F. Seitelberger Brain edema, p. 333 Wien-New-York, Springer, 1967
23. PALAY: An electron microscopical study of neuroglia. In Biology of Neuroglia, pp. 24-38, Thomas, Springfield (Ill) 1958
24. PAPIIUS, H.M., J.H. Otz and J.B. Dosseter: The effects of rapid hemodialysis on brain tissues and cerebrospinal fluid of dogs.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 45: 129, 1967

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. K. Schürmann danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes in der Neurochirurgischen Universitätsklinik in Mainz.

Herrn Prof. Dr. H.J. Reulen möchte ich für die Überlassung dieses interessanten und lehrreichen Themas sowie für die allzeit gewährte Unterstützung Dank sagen.

Ebenso danke ich Herrn Dr. C.U. Dalquen und den Mitarbeitern des Labors von Prof. Reulen für die Hilfe bei der Durchführung der Versuche, desgleichen FrI. Schüttler für die exakte Niederschrift dieser Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 23. November 1943 wurde ich als 2. Kind des Hauptmannes Otto-Helmuth Schönhals und seiner Ehefrau Ilse, geb. Koch, in Gießen geboren.

Nach 4 Jahren Volksschule in Hungen/Oberhessen besuchte ich 1954 das humanistische Landgraf-Ludwig-Gymnasium in Gießen. 1960 wurde ich auf das humanistische Friedrich-Gymnasium in Kassel umgeschult, wo ich im Frühjahr 1963 das Abitur bestand. Nach zweijähriger, freiwillig absolvierter Wehrdienstzeit bei der Bundeswehr und Abgang als Leutnant der Reserve begann ich im Sommersemester 1965 das Medizinstudium an der Johannes-Gutenberg-Universität, wo ich 1966 die naturwissenschaftliche, 1968 die ärztliche Vorprüfung und im Juni 1971 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Am 29. August 1971 heiratete ich die Diplombiologin Mechthild Gimbel. Am 26. März 1972 wurde meine Tochter Susanne geboren.

Vom September 1971 bis Dezember 1971 war ich an der Neurochirurgischen, vom Januar 1972 bis August 1972 an der I. Med. Universitätsklinik in Mainz tätig. Ab Oktober 1972 werde ich an der Chirurgischen Universitätsklinik in Mainz tätig sein.

